

Aus den Medizinischen Universitätskliniken und
Polikliniken Gießen

Direktoren: Professor Dr. med. H. G. Lasch
Professor Dr. med. H. J. Dengler

**DIE HÄMORRHAGISCHE DIATHESE BEI AKUTER
SCHWEINEPEST: KLINISCHER VERLAUF UND
GERINNUNGSANALYTISCHE VERÄNDERUNGEN.**

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des
Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität
in
Gießen

vorgelegt von
Gisela Euler geb. Jäger
Wißmar/Gießen

1972

Aus den Medizinischen Universitätskliniken und
Polikliniken Gießen

Direktoren: Professor Dr. med. H. G.. Lasch

Professor Dr. med. H. J. Dengler

DIE HÄMORRHAGISCHE DIATHESE BEI AKUTER SCHWEINEPEST: KLINISCHER VERLAUF UND GERINNUNGSANALYTISCHE VERÄNDERUNGEN.

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

des

Bereichs Humanmedizin

der

Justus Liebig-Universität

in

Gießen

vorgelegt von

Gisela Euler geb. Jäger

Wißmar/Gießen

1972



Dekan: Professor Dr. H.-J. Staudinger
Referent: Professor Dr. med. D. L. Heene
Korreferent: Professor Dr. med. F. Koch

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
Historisches über Schweinepest	1
Typ der Erkrankung	1
Histologisch und pathologisch- morphologisches Bild	2
Bisherige Befunde und Deutungen der Krankheitsgenese	3
II. Methodik	7
Versuchstiere	7
Ablauf der Untersuchungen	8
Statistische Analyse	11
Gerinnungsanalysen	12
III. Klinischer Verlauf	17
IV. Pathologie	28
V. Ergebnisse der Gerinnungsanalysen	32
VI. Diskussion	38
VII. Zusammenfassung	43
VIII. Tabellen	45
IX. Literaturverzeichnis	58

Einleitung

Historisches über Schweinepest

Auf die Schweinepest wurde man zuerst 1833 in Nordamerika aufmerksam. Der Erreger wurde nach England eingeschleppt; von dort aus verbreitete sich die Seuche Ende des Jahrhunderts über ganz Europa. Eine hohe Kontagiosität, Infektiosität und Pathogenität des Erregers, sowie die Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes stellten große Anforderungen an Erkennung und Bekämpfung der Erkrankung.

Die Virusätiologie wurde erst 1906 von Ostertag und Stadie entdeckt, nachdem man zuerst Bakterium suispestis und Bakterium suissepticum, häufig vorkommende Begleitbakterien, für die Erreger gehalten hatte. (1)

Typ der Erkrankung:

Die Schweinepest ist eine fieberhafte, septikämische Infektionskrankheit, die mit einer auffälligen hämorrhagischen Diathese einhergeht.

Die klinischen Erscheinungen beginnen am dritten und vierten Tag post infectionem mit uncharakteristischen Allgemeinsymptomen und einer Erhöhung der Körpertemperatur bis 41°C . Neben eitriger Conjunctivitis und Rhinitis stellen sich bald

schwere Diarrhoen ein, die zum Teil hämorrhagisch sind. Superinfektionen führen meist zu Bronchitiden und Pneumonien. Die Tiere magern sehr ab, haben oft Krämpfe und zeigen eine auffallende Schwäche der Nachhand. Weiterhin sind fleck- und punktförmige Blutungen, oft ein scharlachartiges Exanthen und eine Cyanose der Haut zu beobachten.

Histologisch und pathologisch-morphologisches

Bild (1, 2, 3,)

Bei der pathologisch anatomischen Beurteilung des Sektionsgutes fällt auf, daß an allen Organen, wenn auch nach verschieden langer Zeit, post infectionem Hämorrhagien auftreten.

Im Digestionsapparat fallen neben den katharralischen, sowie hämorrhagischen Veränderungen herdförmige oder diffuse diptheroide Veränderungen auf. Im Dickdarm bilden sich aus einer zentralen Nekrose der Solitär-follikel diptheroide Herde, Boutons genannt, die ausschließlich durch die Viruseinwirkung bedingt sind. Pathognomonisch für die Schweinepest sind anaemische und hämorrhagische Infarkte der Milz, die durch fibrinreiche Massen, mit denen die Follikelarterien ausgefüllt sind, verursacht werden.

Fibrinoide Verquellung der Glomerula, sowie Fibrinthromben in den mittleren Nierengefäßen und pete-

chiale Blutungen des Nierenparenchyms lassen eine starke Mitbeteiligung der Niere erkennen.

Außer parenchymatösen Blutungen zeigt die Lunge Veränderungen, die meist durch Bakterien hervorgerufen werden. Das Gehirn ist im Sinne einer nicht-eitrigen Enzephalomyelitis verändert. Die Haut, sowie sämtliche Schleimhäute, weisen petechiale und fleckförmige Blutungen auf.

Bisherige Befunde und Deutungen der Krankheitsgenese

Die Ursache der hämorrhagischen Diathese wurde in der Literatur von vielen Autoren unterschiedlich gedeutet. So wurde neben einer direkten Gefäßwandschädigung durch das Virus auch dessen Vermehrung innerhalb der Endothelzellen diskutiert. (1, 4)

Weiterhin vermutete man eine Knochenmarks- und Leberschädigung, die verantwortlich sein könnten für den Abfall der Thrombozyten und den Aktivitätsverlust der Gerinnungsfaktoren. (4, 5)

Mehrere Autoren nahmen an, daß eine Kreislaufstörung im Sinne eines Kollapses vorliegt, dessen Ursache in einer stressbedingten NNR - Erschöpfung zu suchen ist. (4, 6)

1932 wurden bei histologischen Untersuchungen von

Seifried und Cain Fibrinthromben in den Gefäßen der Milz gefunden; auch Röhrer (1) berichtet über mehrere Fibrinthromben in verschiedenen Organen.

Neben dem Thrombozytenabfall und den Gerinnungsstörungen fanden auch Gagel (7) et. al. bei der klassischen Geflügelpest Blutungen und Thromben in vielen Gefäßen. Sie deuteten ihre Befunde als sogenannte Verbrauchskoagulopathie.

Viele Viruserkrankungen, sowohl beim Menschen, als auch beim Tier weisen in ihrer Klinik und im histologischen Bild analoge Ergebnisse zur Schweinepest auf. Es liegt also die Vermutung nahe, daß auch hier möglicherweise ein diffuser intravasculärer Gerinnungsprozess abläuft (26).

Das Auftreten von Mikrothromben in den kleinen Gefäßen bei der Schweinepest deutet auf ein Geschehen hin, wie es von vom Schwartzmann - Sanarelli - Phänomen bekannt ist, das als klassisches Modell einer disseminierten intravalen Gerinnung und resultierender Verbrauchskoagulopathie gilt. (8, 9, 10)

Man erzeugt dieses Phänomen beim Kaninchen durch zwei in geeignetem Abstand erfolgende i.v. Endotoxininjektionen. Nach der Zweitapplikation kommt es zu einer hämorrhagischen Diathese und zu einem Kreislaufschock, an dem die Tiere in kurzer Zeit sterben.

Die typischen pathologisch anatomischen Befunde sind doppelseitige Nierenrindennekrosen mit fibrinreichen Mikrothromben in vielen Glomerulumkapillaren, sowie in den kleineren Gefäßen von Lunge, Leber, Milz und Plexus chorioideus. Schon die erste Endotoxininjektion führt eine Hyperkoagulabilität herbei, deren Reaktions- und Abbauprodukte durch den Clearance Mechanismus des retikuloendothelialen Systems der Zirkulation entzogen werden.. Reaktiv setzt eine gesteigerte Fibrinogensynthese ein, sodaß man zum Zeitpunkt der Zweitinjektion schon erhöhte Fibrinogenwerte im Plasma messen kann. Da aber das RES noch durch die Produkte des ersten Gerinnungsablaufes blockiert ist, können gerinnungsaktive Substanzen nur in verminderter Menge und Geschwindigkeit abgebaut werden und somit den intravasalen Gerinnungsvorgang perpetuieren. Die Folge ist eine massive Mikrothrombosierung mit hochgradigem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten, woraus der Schockzustand und anschließend die hämorrhagische Diathese resultieren.

Immer, wenn also das Gleichgewicht der gerinnungsfördernden und hemmenden Faktoren des Blutplasmas gestört ist, sei es durch eine vermehrte Gerinnungsaktivierung durch die Clearance - Einschränkung des RES oder durch die reaktive Fibrinolyse, charakterisiert durch die Aufeinanderfolge von Hyper- und Hypokoagulabilität, ist an eine Verbrauchs-koagulopathie zu denken.

Auslösende Faktoren dieser Gerinnungsstörung können vielfältig sein, unter anderem kommt auch eine Virusätiologie in Betracht. Beim Menschen sind dies meist durch Arbo - Viren (11) hervorgerufene Erkrankungen, wie das hämmorrhagische Fieber der Phillipinen, bei dem, wie McKay (10) vermutete, keine Diapedesisblutung vorliegt, sondern die Hämorrhagien durch eine disseminierte intravasculäre Gerinnung verursacht werden. McKay fand hier Mikrothromben in den Gefäßen vieler Organe, verlängerte Gerinnungszeiten, Verminderung verschiedener Gerinnungsfaktoren, sowie eine Thrombozytopenie. Als analoge Erkrankung beim Tier kann man die infektiöse Bursitis der Junghühner, die Geflügel- und Schweinepest ansehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das Verhalten des Gerinnungssystems unter besonderer Berücksichtigung der Vitamin K- abhängigen Faktoren untersucht, um einen Beitrag zur Abklärung des bei der Schweinepest beobachteten Gerinnungsdefektes zu geben. Dazu wurden neben Gerinnungsanalysen der klinische Verlauf, sowie pathologische Untersuchungen verfolgt.

Methodik

Versuchstiere

Die tierexperimentellen Untersuchungen über das Verhalten des gesamten Gerinnungssystems, sowie über die klinischen und pathologischen Veränderungen im Organismus wurden an 19 deutschen Hausschweinen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Tiere stammten aus 4 Würfen, ihr Körpergewicht betrug zu Beginn der Versuche 21 - 26 kg. Zur Blutentnahme war eine Operation erforderlich, bei der nach erfolgter Narkotisierung mit Phenobarbital - Natrium (Narcoren - Rentschler 0,12 - 0,15 ml/kg Körpergewicht) ein Einmalkatheder (Fa. Braun - Melsungen, Nr. 5 u. 6) über die Vena cava cranialis in den rechten Vorhof oder die untere Hohlvene vorgeschoben wurde. (12). Der Katheder, der bei einigen Tieren erneut eingebracht werden mußte, wurde täglich mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung gespült.

Die Tiere wurden zwei oder drei Tage nach der Operation entweder s.c. oder über den Katheder infiziert mit einer Virusdosis, die im Tierversuch einer Infektiosität von 10^7 entspricht. Es handelte sich dabei um ein RNS - Virus, das von einer Lipidmembran umschlossen ist. Das Virus ist etwa sphärisch mit einem Gesamtdurchmesser von 40 ± 3 nm . Die optimale Wachstumstemperatur des virulenten Stammes liegt zwischen 39° - 40°C . Die Latenzzeit beträgt 5 Stunden; der Wachstumszyklus ist nach 15 Stunden abgeschlossen. Daraus folgt, daß sich

diese Viren im Schwein besonders gut vermehren, da deren normale Körpertemperatur relativ hoch liegt. Nach der Infektion der Tiere steigt deren Körpertemperatur, zur gleichen Zeit kann man ein Interferon im Blut und eine erhöhte Aktivität des RES nachweisen. In den folgenden 24 - 72 Std. erreicht die Aktivität ihr Maximum. Abfall und völliges Verschwinden des Interferons finden zwischen 96 und 120 Std. statt und ist verbunden mit einem gleichzeitigen Anstieg des Virustiters im Blut und Organen der Tiere (13, 14, 15).

Ablauf der experimentellen Untersuchungen:

Ein- bis zweimal täglich wurde den Versuchstieren 15 ml Zitratblut (Natrium citricum, 3,8 %, 1:10) zur Bestimmung des Gerinnungsstatus und klinisch chemischer Werte entnommen, die unmittelbar im Anschluß daran oder spätestens eine Stunde danach analysiert wurden. Zur Gewinnung plättchenarmen Plasmas wurden die Proben bei 2000 g / 20 min. zentrifugiert. Neben diesen Untersuchungen wurde der klinische Verlauf beobachtet, unter anderem eine tägliche Temperaturmessung vorgenommen. Bei Absinken der Temperatur unter 38⁰c wurden die Tiere mit Narcoreniv. getötet; ein Teil der Tiere starb spontan. Innerhalb der darauf folgenden 12 Std. erfolgte die Sektion mit anschließender licht- und elektronenoptischer Untersuchung sämtlicher Organe (16).

Die Lebensdauer der unbehandelten Versuchstiere
ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

Lebensdauer der Versuchstiere post infectionem

Versuchstier Nr.	Anzahl der Tiere	Lebensdauer p.i. in Tagen
8, 24, 26 ⁺	3	5
23	1	7
6	1	8
5 ⁺ , 7, 9 ⁺ , 15		
16, 25, 27	7	9
10 ⁺ , 14 ⁺	2	10
13 ⁺	1	11

⁺ = getötet

Sechs der infizierten Tiere wurden zusätzlich mit Pharmaka behandelt. VS 11 und 12 wurden zweimal 0,2 ml Heparin / die (10.000 IE bzw. 100 mg Heparin) in das subcutane Bindegewebe hinter den Ohren injiziert. VS13 und 14 wurden ab 3. Tag p.i. 1 g Chloramphenicol und VS 20 und 21 täglich 10 ml Epsilonaminocapronsäure Roche (EACA) verabreicht.

Folgende Untersuchungen wurden im Verlauf eines Versuches vorgenommen:

Die globalen Gerinnungstests (Trombelastographie, Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit und Thrombinzeit) wurden gemeinsam mit Herrn Winzler (17) bestimmt. Untersuchungen über den Fibrinogenspiegel, das Verhalten des fibrinstabilisierenden Faktors, den Protaminsulfattest und quantitativen Äthanoltest, sowie die Euglobulinlysezeit und Hämatokrit sind in der Arbeit von Winzler (17) aufgeführt. Laborchemische Untersuchungen und Ergebnisse der mit Heparin und EACA behandelten Versuchstiere sind ebenfalls in dieser Arbeit beschrieben. Hier wurde der klinische Verlauf, Thrombozyten- und Einzelfaktorenbestimmung (Faktor II, V, VIII: und X) verfolgt, wobei die Untersuchung von Faktor VIII und X nur bei VS 23 -27 vorgenommen wurde.

Statistische Analyse

Für 12 unbehandelte Versuchstiere mit einem annähernd gleich langen Krankheitsverlauf von 9 ± 2 Tagen post infektionem (ausgenommen VS 8, 24, 26) erfolgte die Berechnung des Mittelwertes und die Standartabweichung für jeden einzelnen Verlaufstag. (Tabelle 5 - 15)

Die Ergebnisse für diese 12 Versuchstiere sind in Form von Mittelwertverlaufskurven bis zum 9. Tag p.i. in Abbildung 6 - 11 wiedergegeben. Die einzelnen Werte der anderen drei Versuchstiere (VS 8, 24, 26), die eine Überlebenszeit von nur fünf Tagen p.i. hatten, sind der Vollständigkeit halber in den Tabellen mit aufgeführt.

Gerinnungsanalysen:

1.) Thrombozytenzahl, wurden nach Feissly und Lydin (18) bestimmt.

Reagenzien:

a) Cocain- NaCl- Lösung

b) EDTA- Blut

Methode:

Eine Erythrozytenpipette wird bis zur Marke 0,5 mit EDTA- Blut aufgezogen und mit Cocain- NaCl- Lösung bis zur Marke 10 nachgefüllt. Der Inhalt wird gut durchmischt und bleibt 10 - 20 Min. liegen. Man bringt danach einen Tropfen der Flüssigkeit in eine Zählkammer (Neubauer) und zählt mit Hilfe eines Phasenkontrastmikroskops die Kammer aus, d.h. vier Einzelquadrate, und multipliziert mit 1000.

2.) Thrombelastographie (19) :

Reagenzien und Material:

1) 0,025 m CaCl_2 - Lösung

2) Paraffinöl

3) frisch silikonierte Pipetten und Röhrchen

Technik:

0,6 ml Citratblut werden mit 0,4 ml 0,025 m CaCl_2 in Lösung versetzt. 0,4 ml dieses rekalkifizierten Blutes werden in eine Plastikkuvette des TEG pipettiert. Wenn der Stempel des TEG in die Kuvette eingebracht ist, muß anschließend mit Paraffinöl

überschichtet werden, um einen völligen Luftabschluß zu gewährleisten. Die Elastizität und Festigkeit des sich zwischen Stempel und Küvettenwand bildenden Gerinnsels wird fortlaufend auf Registrierpapier aufgezeichnet. Die Zeit vom Zusatz der CaCl_2 -Lösung bis zum Beginn der lichtoptischen Registrierung (Senken des Stempels) wird festgehalten und nach Entwicklung des Films zur Rekalzifizierung hinzugezählt. Abgelesen werden dann vom Film r- und k- Zeit, sowie maximale Amplitude.

3. Partielle Thromboplastinzeit (20) :

Reagenzien:

1) PTT- Reagenz- Behring

2) 0,025 m CaCl_2 - Lösung

Methode:

0,2 ml Plasma

und 0,2 ml Suspension des Reagenz (Inhalt einer Kapsel + 6 ml aqua dest.) werden 2 Min. bei 37°C inkubiert. Nach einem Zusatz von 0,2 ml 0,025 m CaCl_2 -Lösung wird die Gerinnungszeit nach der Stochermethode gemessen. Mit diesem Test wird eine Kontrolle der im endogenen Gerinnungssystem wirksamen Faktoren (II, V, X, VIII, IX, XI) ermöglicht.

4. Thromboplastinzeit ("Quick- Wert ") (21) :

Reagenzien:

Ca- Thromboplastin (Behring) gelöst in 2 ml aqua dest.

Methode:

0,1 ml Citrat- Plasma werden 30 sek. bei 37°C inkubiert. Nach einem Zusatz von 0,2 ml vorgewärmter Ca- Thromboplastin- Lösung wird der Gerinnungseintritt mit der Stochermethode gemessen. Der Quickwert wird auf einer aus normalen Tieren aufgestellten Eichkurve abgelesen. Der Quickwert gibt Auskunft über Aktivitätsschwankungen des Prothrombins, Faktor V, VII, und X.

5. Thrombinzeitbestimmung (22) :

Reagenzien:

- 1) Test- Thrombin Behring 60 NIM- Einheiten/ml aqua dest.
- 2) Aqua dest.
- 3) physiologische Kochsalzlösung

Methode:

0,2 ml des mit physiologischer Kochsalzlösung 1:2 verdünnten Citratplasmas werden 30 sek. bei 37°C im Wasserbad inkubiert. Nach Zusatz von 0,1 ml einer frisch angesetzten Thrombinlösung wird die Gerinnungszeit bestimmt.

6. Bestimmung der Faktor II,- V und - X Aktivität

(23, 24) :

Reagenzien:

- 1) Prothrombin Reagenz Behring
- 2) Faktor V- Reagenz Behring

3) Faktor X- Reagenz Behring

4) Diäthylbarbiturat- Acetat- Puffer ph 7,6

5) 0,025 m CaCl_2 - Lösung

Methode:

Das Citratplasma wird für die Faktor II und X- Bestimmung 1:20, für die Faktor V- Bestimmung 1:40 mit Diäthylbarbiturat- Acetat- Puffer verdünnt. In ein Wasserbad bei 37°C werden 0,1 ml der betreffenden Plasmaverdünnung und 0,1 ml des entsprechenden Reagenz in ein stehendes Röhrchen pipettiert. Nach 30 sek. werden von der 0,025 m CaCl_2 - Lösung 0,2 ml hinzugefügt. Die Gerinnungszeit wird nach der Stochermethode bestimmt und die Aktivität der Faktoren auf einer durch entsprechende Plasmaverdünnung von Normaltieren ermittelten Eichkurve abgelesen. Die ermittelten Gerinnungszeiten sind direkt proportional den Faktoren II, V und X-Aktivitäten, da sie allein die limitierenden Faktoren der Reaktion sind.

7. Faktor VIII- Bestimmung (25) :

Reagenzien:

1) Partielles Thromboplastin- Reagenz Behring

2) Häophilie- A- Plasma als Mangelplasma

3) Diäthylbarbiturat- Acetat- Puffer ph 7,6

4) Physiologische Kochsalzlösung

5) Aqua dest.

Methode:

0,1 ml Citratplasma, 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Dieser Ansatz wird 2 Min. bei 37°C im Wasserbad inkubiert und die Gerinnungszeit nach Zusatz von 0,1 ml CaCl_2 -Lösung bestimmt. Die Faktor VIII-Aktivität kann auf einer durch Untersuchung von verschiedenen Plasmaverdünnungen erhaltenen Eichkurve in Prozent abgelesen werden.

Klinischer Verlauf

Das klinische Bild der Schweinepest weist eine Vielzahl von Symptomen auf, die in ihrem Schweregrad großen Schwankungen unterworfen sind. Es werden zuerst die Krankheitsverläufe der Tiere beschrieben, bei denen keinerlei Therapie angewandt wurde.

(VS 5, 6, 7, 9, 10, 15, 16, 23, 24, 25, 26, 27, 8)

Bei den oben aufgeführten Versuchstieren trat ein Temperaturanstieg von ca. $1-2^{\circ}\text{C}$ in den ersten Tagen nach der Infektion auf; nach dem Erreichen eines Gipfels Mitte der ersten Woche sank das Fieber wieder etwa auf den Ausgangswert zurück.

Konjunktivitis, Vomitus, schlechte oder keine Futteraufnahme traten nach zwei Tagen bei fast allen Tieren in den Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes. Es stellte sich weiterhin eine Enteritis mit dünnflüssigen Durchfällen ein, die auch zum Teil hämorrhagisch waren.

Eine allgemeine Schwäche, die sich zuerst in der Nachhand zeigte, war in der zweiten Hälfte der Erkrankung die dominierende Komponente der klinischen Befunde.

Eine starke Cyanose, sowie Haut- und Schleimhautblutungen waren in verschiedenem Ausmaß und unterschiedlicher Lokalisation bei fast allen Tieren zu sehen.

VS 15 und 16 zeigten ein auffällig schweres Krankheitsbild. Bei ihnen zeigten sich eine stärkere Cyanose, Nasenbluten, große Hämatome an den Extremitäten und Ohren, sowie eine schwere hämorrhagische Enteritis. Der Temperaturverlauf war allerdings fast identisch, die Werte bewegten sich zwischen 39°C und $40,5^{\circ}\text{C}$ und fielen nach dem 6. Tag ab auf Werte unter 38°C .

Die Intensität der klinischen Erscheinungen nahm im allgemeinen im Laufe der ersten Woche zu, die Hälfte der Tiere verstarb darauf spontan, die überlebenden wurden am 10. Tag post infectionem getötet.

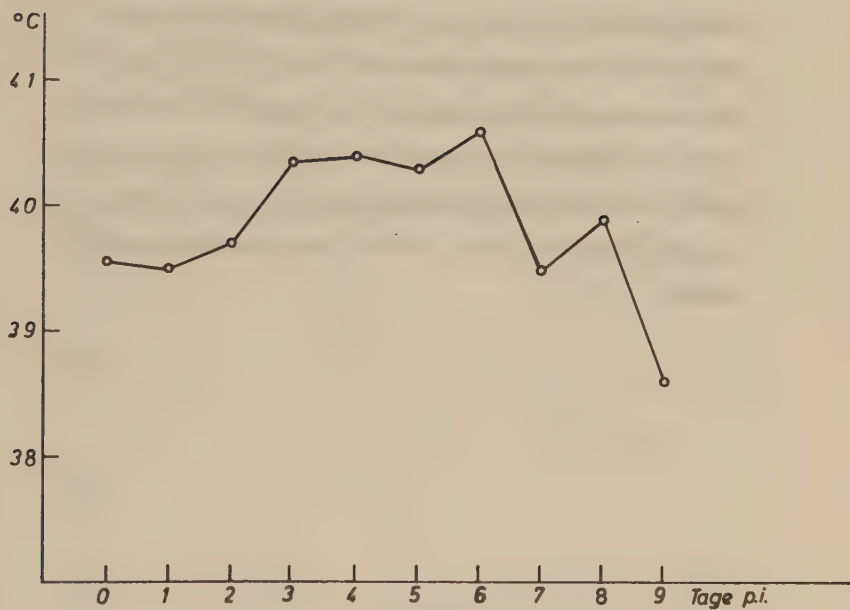


Abb. 1 Temperaturverlaufskurve der
unbehandelten Versuchstiere
(Einzelwerte s. Tabelle 3)

VS 8

Ein perakuter Krankheitsverlauf wurde bei VS 8 beobachtet. Das Tier starb nach fünf Tagen.

Die Symptome begannen mit einem schnellen Fieberanstieg, der bereits am zweiten Tag seinen Höhepunkt erreichte und dann ebenso schnell wieder absank bis auf einen Wert von $37,5^{\circ}\text{C}$ am 5. Tag.

An sonstigen Erscheinungen fiel auf, daß das Tier schon am zweiten Tag nach der Infektion apathisch wurde, während des Krankheitsverlaufs kein Futter zu sich nahm und am 4. und 5. Tag schwere Krämpfe hatte.

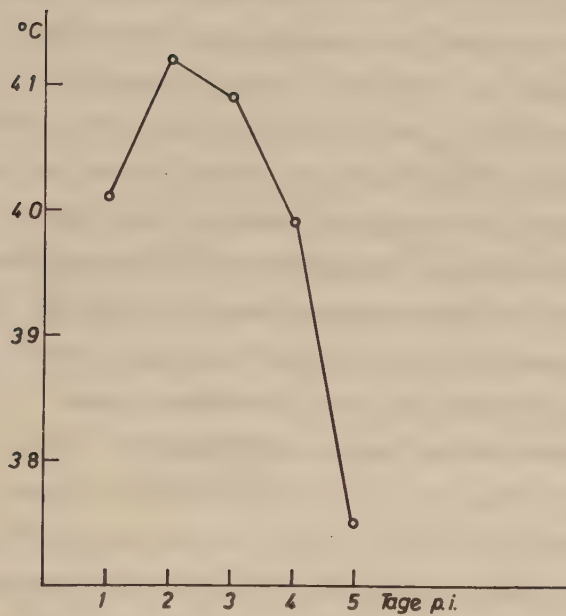


Abb 2 Temperaturverlaufskurve VS 8
(Einzelwerte s. Tabelle 3)

VS 11, 12

Die mit Heparin behandelten Tiere zeigten einen abweichenden Krankheitsverlauf. Am ersten Tag p.i. trat nur eine Konjunktivitis in Erscheinung; der Fieberanstieg erfolgte erst zwei Tage später, ebenso die Enteritis, die allerdings Mitte der zweiten Woche bei einem Tier hämorrhagisch wurde. Die Futteraufnahme war erst am 4. Tag p.i. gestört, besserte sich am 5. und 6. Tag, um dann wieder schlechter zu werden. Husten wurde bei beiden Tieren ab 1. Tag beobachtet; am Anfang der zweiten Woche traten Störungen des ZNS mit Nachhandschwäche und Krämpfen auf. Cyanose und Hautblutungen waren verstärkt. Die Temperaturkurven der beiden Tiere sind unterschiedlich. Während die eine Fieberkurve einen zweigipfligen Verlauf zeigt, mit Maxima von 41°C am 3. und 8. Tag, weist die andere Kurve nur einen Temperaturgipfel von 41°C am 5. Tag auf und fällt dann am 11. Tag steil ab auf 37°C . Die Tiere hatten eine längere Lebensdauer. Sie zeigten einen subakuten Verlauf und wurden am 12. Tag p.i. getötet.

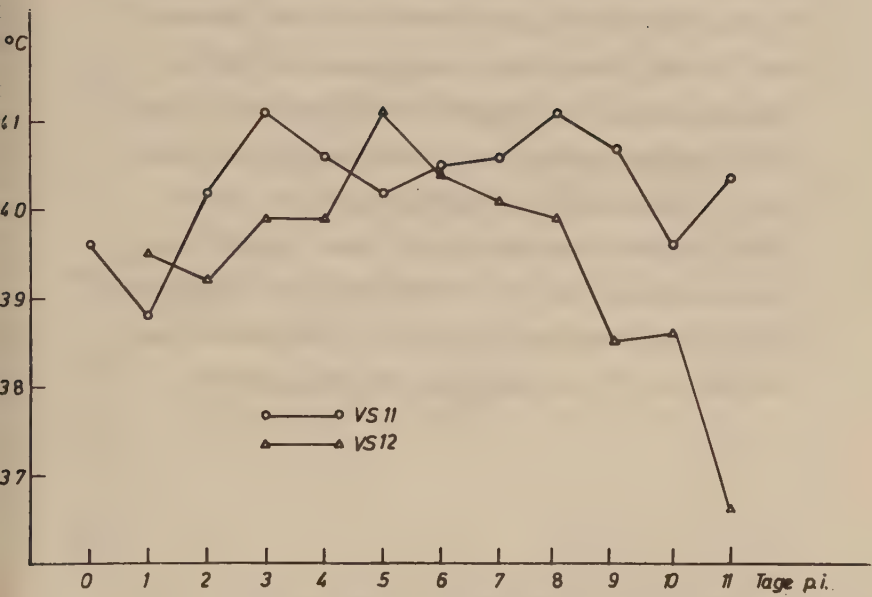


Abb. 3 Temperaturverlaufskurve VS 11 und VS 12

(Einzelwerte s. Tabelle 4)

VS 13, 14

Bei den Tieren, die mit Chloramphenicol behandelt wurden, begannen die klinischen Symptome auch mit einer Konjunktivitis. Vom 2. Tag an bis zu ihrem Tod nahmen die Tiere schlecht, bzw. kein Futter an. Ab 3. Tag wurde Husten bei beiden Tieren beobachtet, eine Enteritis erst während der letzten Tage. Eine Beteiligung des ZNS mit Kreisbewegung und Krämpfen konnte nur bei einem Tier gesehen werden. Der Temperaturverlauf wies einen verzögerten Anstieg im Gegensatz zu den nicht behandelten Tieren auf; eine leichte Erholung war am Ende der ersten Woche zu verzeichnen, nach einem erneuten Anstieg fiel das Fieber wieder ab. Die Tiere wurden am 12. Tag getötet.

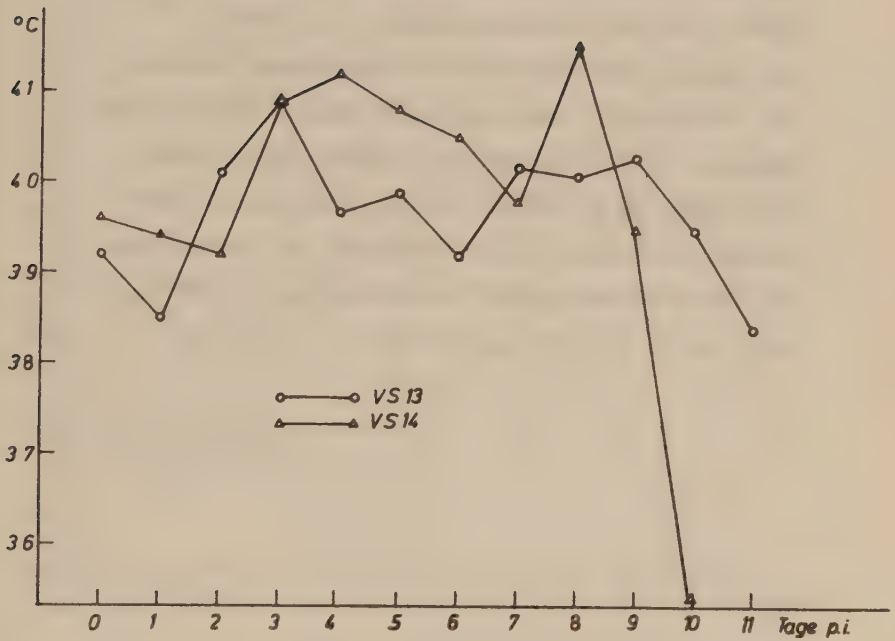


Abb. 4 Temperaturverlaufskurve VS 13 und VS 14
(Einzelwerte s. Tabelle 4)

VS 20, 21

Die mit Epsilon- Aminocapronsäure behandelten Tiere ähnelten in der klinischen Symptomatik den unbehandelten Schweinen. So fand man einen zweigipfligen Temperaturverlauf mit einem verzögerten Anstieg bei VS 21 und einem finalen Absinken auf Werte unter die Normaltemperatur bei VS 20.

Die Cyanose der Haut war sehr ausgeprägt, ebenso die Blutungen in Haut und Schleimhaut. Eine schwere Konjunktivitis, Rhinitis und Husten traten ebenfalls auf. VS 21 war am 9. Tag in der Hinterhand gelähmt und hatte schwere Krämpfe; bei beiden Tieren waren Ödeme am Kopf festzustellen. VS 20 starb am 8. , VS 21 am 11. Tag p.i.

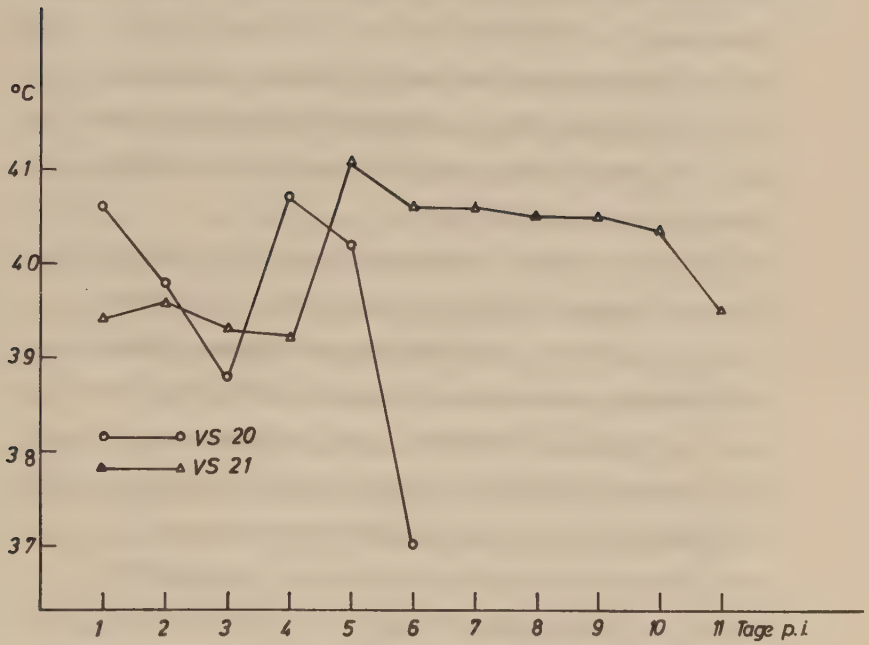


Abb. 5 Temperaturverlaufskurve VS 20 und 21
(Einzelwerte s. Tabelle 4)

Pathologie

VS 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16,

23, 24, 25, 26, 27

Bei der Sektion der Versuchstiere wurde festgestellt, daß fast alle Organe krankhafte Veränderungen aufwiesen. Eine ausgeprägte Cyanose, zahlreiche Petechien und Ekchymosen, sowie große, flächenhafte Hämatome (VS 15, 16) traten bei allen Schweinen in Haut und Unterhaut auf; bei VS 9 wurde eine wäßrige Beschaffenheit der Unterhaut und Muskulatur, bei VS 15 und 16 eine hochgradige Anämie beschrieben.

Im Digestionstrakt beobachtete man bei 11 der zu untersuchenden Tiere petechiale und flächenhafte Blutungen. Ulcera und Nekrosen der Magen- Darm-Schleimhaut traten ebenfalls auf. Häufig war der Darm entzündlich verändert, was zu Enteritis, Colitis und Typhlitis führte. Jedes Versuchstier wies Veränderungen am Respirationstrakt auf: die Lungen und das Bronchialsystem zeigten Petechien und Ekchymosen; VS 6 und 10 hatten ein akutes Lungenödem, bei VS 9 wurden multiple Lungeninfarkte beschrieben, die teils eitrig, teils fibrinös durchsetzt waren; bei VS 10 fand man kirschkerngroße hämorrhagische Infarkte der Lungen. Eine Bronchopneumonie war bei vier Tieren nachzuweisen.

Eine Mitbeteiligung der Niere und abführenden Harnwege zeigte die Mehrzahl der Tiere. Es traten teils petechiale, teils flächenhafte Blutungen auf; bei drei der Tiere waren Nierenbecken und Uretheren erweitert. Es wurden hier *Escherichia coli* und *Proteus vulgaris* nachgewiesen.

Am Herzen waren sowohl im Endo- als auch im Epikard petechiale und flächenhafte Blutungen festzustellen; die Herzmuskulatur war teilweise nekrotisch, die Ventrikel dilatiert. VS 6 wies ein Hämoperikard von 75 ml auf.

Sämtliche Organ- und Körperlymphknoten waren geschwollen und hämorrhagisch inbibiert; auch die Milz war in der Mehrzahl der Fälle von hämorrhagischen Infarkten durchsetzt. Bei neun Tieren war eine nekrotisierende Entzündung des gesamten Waldeyerschen Rachenringes festzustellen.

Multiple petechiale Blutungen waren im Gehirn, an Gehirnhäuten, sowie im Rückenmark zu sehen; bei zwei Tieren fand man ein Hirnödem.

VS 11, 12

Die mit Heparin behandelten Tiere wiesen ebenfalls an allen Organen Blutungen auf, die allerdings massiver auftraten, als bei den unbehandelten.

Handtellergröße Schleimhautnekrosen im Fundusbereich des Magens, sowie große Nekrosen der Haut sah man bei VS 12. Die übrigen Veränderungen glichen denen der unbehandelten Tiere; hier fand man jedoch bei der bakteriellen Untersuchung ~~mehrerer~~ Organe eine größere Anzahl von Bakterien.

VS 13, 14

Die Sektion der mit Chloramphenicol therapierten Schweine zeigte keinen wesentlichen Unterschied zu den übrigen Tieren; lediglich waren hier die abführenden Harnwege leichter betroffen. Art und Menge der nachgewiesenen Bakterien waren nicht wesentlich verändert.

VS 20, 21

Auch bei diesen Tieren zeigte sich kein gravierender Unterschied der pathologisch- anatomischen Befunde, erwähnenswert war nur das flächige subdurale Hämatom der Hirnbasis bei VS 20.

Tabelle 2

Lokalisationshäufigkeit der Blutungen angegeben durch die Zahl der betroffenen Versuchstiere

	nicht behandelte Tiere	mit Heparin be- handelte Tiere	mit Chloram- phenicol behandel- te Tiere	mit EACA be- handelte Tiere
	n=12	n=2	n=2	n=2
Haut	11	2	2	1
Magen	10	1	1	1
Darm	11	1	2	1
Kehlkopf	5	1	-	-
Trachea	8	1	1	1
Lunge	6	1	-	-
Harnblase	4	-	-	-
Nierenbecken	11	1	2	1
Niere	7	1	1	-
Herz	5	1	1	-
ZNS	12	1	2	2
Lymphknoten	5	-	-	-
Milz	3	-	-	-
Leber	1	2	-	-
Muskulatur			1	-

Ergebnisse der Gerinnungsanalysen

Hämorrhagien von leichtem bis schwerem Ausmaße wurden im Verlauf verschiedener Virusinfektionen angetroffen, sowohl beim Menschen als auch beim Tier. McKay (26) äußerte die Vermutung, daß diese Blutungen durch eine disseminierte intravasale Gerinnung verursacht werden und nicht von Diapedesisblutungen resultieren. Er stützte seine These auf folgende Befunde: bei fast allen Tieren wurden bei der Sektion Mikrothromben in den kleineren und mittleren Gefäßen der Lunge, Niere, Milz, Leber und Darm gefunden, ferner in den Lungenkapillaren und Glomerulumschlingen. Die übrigen Organe waren hier nur in etwa der Hälfte der Fälle betroffen (16). Veränderungen im Gerinnungssystem, die auf eine thrombocytaire und plasmatische Störung der Hämostase hinweisen, sowie das beständige Auftreten bestimmter klinischer Symptome erhärteten McKay's Vorstellungen über Ursache und Art dieser Viruserkrankung.

Im Rahmen dieser Untersuchung zeigten sich während der Erkrankung eine auffällige Veränderung der Thrombocytenwerte, die schon am 2. und 3. Tag bis über die Hälfte des Ausgangswertes absanken. VS 8 hatte den Abfall der Thrombocyten bis fast 50 % des Normalwertes schon am ersten Tag erreicht,

während bei VS 5 und VS 6, die etwa zwei Wochen jünger waren als die übrigen Tiere, dieser Wert erst am 5. und 6. Tag zu bestimmen war. Die Trombozytopenie verstärkte sich weiterhin kontinuierlich, sodaß gegen Ende der Erkrankung die Zahl unter $1000/\text{mm}^3$ abgesunken war (Abb. 6).

In Korrelation mit dem Verlauf der Thrombocytenwerte läßt sich das Thrombelastogramm ansehen. Während der ersten Tage p.i. war eine Verkürzung der r- Zeit festzustellen, nach dem 4. Tag trat jedoch eine progrediente Verlängerung der r- und k- Zeiten auf. Bei mehreren Versuchstieren war die am letzten Lebenstag entnommene Blutprobe im Thrombelastographen ungerinnbar.

Wie aus Abb. 7 ersichtlich ist, verschmälerte sich die maximale Breite m_E kontinuierlich vom ersten Tag an.

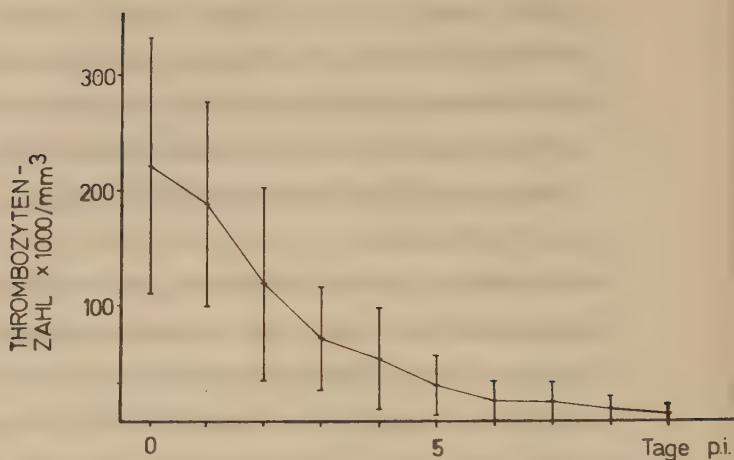


Abb. 6 Mittelwertverlaufskurve für Thrombozytenzahl
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=6

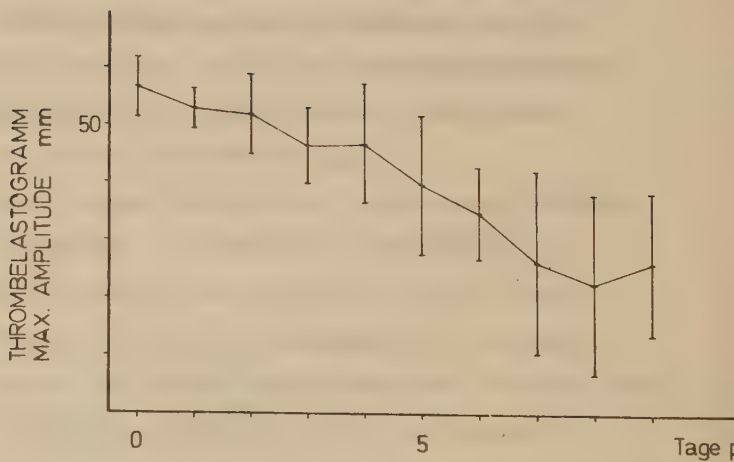


Abb. 7 Mittelwertverlaufskurve für maximale Amplitude des TEG
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=6

Die Ergebnisse der globalen Gerinnungstests sind in Abb. 8 und 9 dargestellt. Wie aus den Abbildungen ersichtlich ist, stiegen die Werte der Thromboplastinzeit im Verlauf der Erkrankung deutlich an, während die partielle Thromboplastinzeit keine wesentlichen Unterschiede erkennen ließ, wenn man die Werte nach der Infektion mit denen vor der Infektion vergleicht. Die Aussage über die partielle Thromboplastinzeit ist auch dadurch eingeschränkt, daß zwischen dem 6. und 9. Tag p.i. erhebliche Streuungen zwischen den einzelnen Tieren auftraten.

Die Werte für die Thrombinzeit lagen bei den meisten Tieren ab 3. und 4. Tag p.i. über 120 sec.

Bei den einzelnen Faktoren waren unterschiedliche Befunde zu erheben: Die Faktor-II-Aktivität verringerte sich vom ersten Tag an deutlich (Abb. 10), ebenso die Aktivität des Faktors X nach einem anfänglich geringfügigen Anstieg. Faktor V blieb am des Versuches praktisch konstant, seine Aktivität fiel dann aber präfinal deutlich ab. (Abb. 11)

Bei Faktor VIII war eine Aktivitätsminderung in den ersten Tagen p.i. festzustellen, im weiteren Verlauf zeigte sich dann keine Änderung.

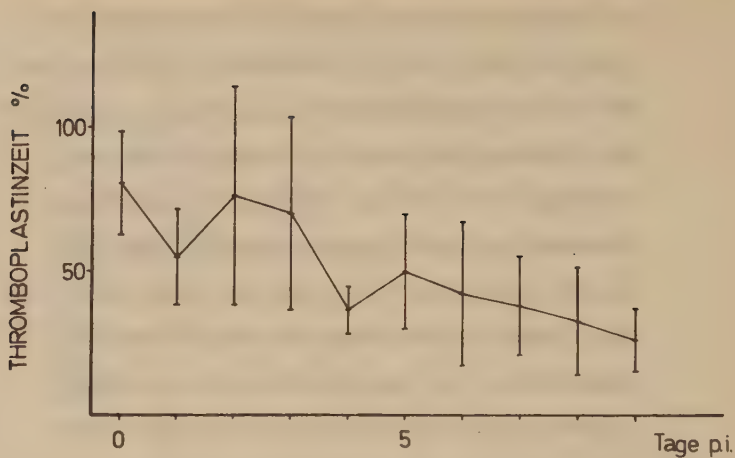


Abb. 8 Mittelwertverlaufskurven für Thromboplastinzeit
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=7

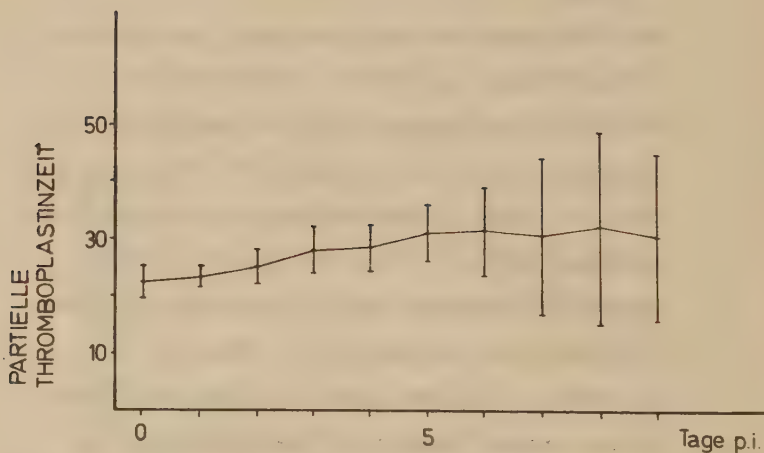


Abb. 9 Mittelwertverlaufskurve für partielle
Thromboplastinzeit
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=7

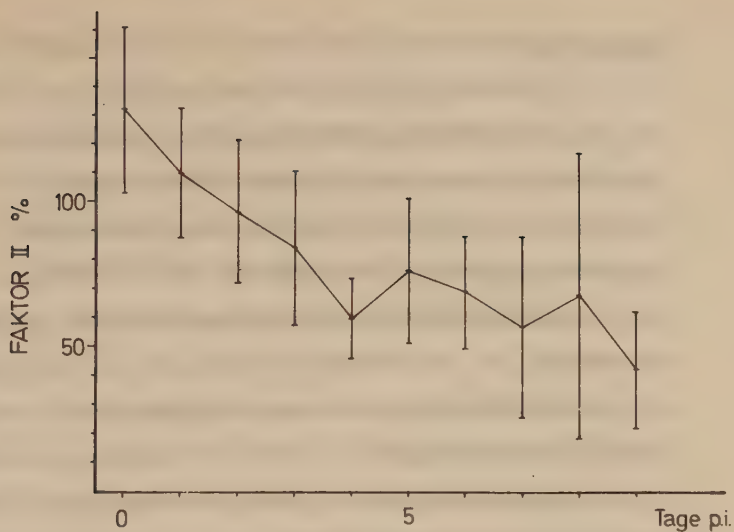


Abb. 10 Mittelwertverlaufskurve für Faktor II
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=7

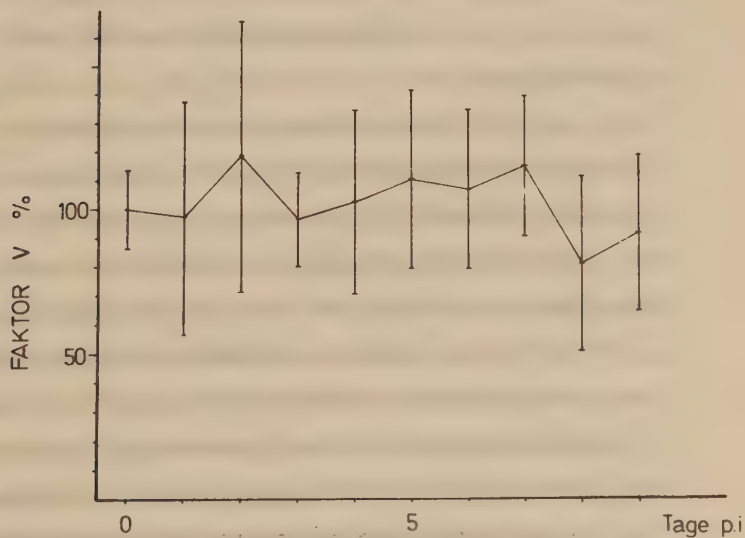


Abb. 11 Mittelwertverlaufskurve für Faktor V
Mindestzahl der untersuchten Tiere n=7

Diskussion

Die hämatologischen, morphologischen und histologischen Befunde, die bei der europäischen Schweinepest erhoben werden können, deuten darauf hin, daß sich, zumindest in der Endphase der Erkrankung eine Verbrauchskoagulopathie einstellt.

Als wesentliche Kriterien sind folgende Befunde herauszustellen:

- 1) Bei allem infizierten Tieren war eine erhebliche hämorrhagische Diathese vorhanden, die sich klinisch in blutigen Diarrhöen, Nasenbluten und großen Hämatomen der Haut manifestierte. Pathologisch anatomisch waren auffällig die petechialen und fleckförmigen Blutungen in fast allen Organen.
- 2) Als weiterer Hinweis für die sich einstellende Verbrauchskoagulopathie dient das Auftreten von Mikrogerinnseln, die wiederum in allen Organen gefunden werden konnten, vor allem in Lunge, Niere, Milz und Darm. Daß diese Gerinnsel reich an Fibrin waren, wurde mit färberischen und elektronenmikroskopischen Methoden nachgewiesen (16, 27).
- 3) Die hämostaseologischen Untersuchungen ergaben pathologische Veränderungen sowohl der globalen Gerinnungsanalysen als auch der Einzelfaktorenbestimmung.

Am auffälligsten war jedoch der kontinuierliche Abfall der Thrombocyten während des gesamten Krankheitsverlaufs. Da sich die Anzeichen für eine massive Verbrauchskoagulopathie erst drei bis fünf Tage vor dem Tod der Tiere ausbildeten, muß man auch andere Ursachen der Thrombocytopenie annehmen. Möglicherweise handelt es sich hier zusätzlich um eine direkte Schädigung der Thrombocyten durch das Virus, was bei einer Reihe von Erregern nachgewiesen ist (7, 11, 28) oder um eine allergische Funktionsstörung der Blutblättchen durch Antigen- Antikörperkomplexe (29, 30). Weiterhin liegt, zumindest am Ende der Erkrankung, eine Bildungsstörung des Knochenmarks vor (27). Nicht zuletzt aber entsteht im Verlauf der Erkrankung eine Verbrauchsthrombocytopenie.

Als Ausdruck dieser Thrombocytenstörungen findet man charakteristische Veränderungen im TEG, so die Verschmälerung der maximalen Breite m_E . Man kann dies insofern hauptsächlich auf die Thrombocytopenie zurückführen, als die Veränderung der maximalen Breite schon zu dem Zeitpunkt auftritt, an dem der Fibrinogenspiegel noch nicht abgefallen ist, größere Mengen von Fibrinogen-Fibrin- Spaltprodukten, gemessen an der Reptilasezeit nicht nachweisbar waren, und die Aktivität des Fibrinogen stabilisierenden Faktors noch ausreichend hoch war (17).

Die hämorrhagischen Phänomene in den ersten Tagen p.i. können also als thrombocytopenisch angesehen werden, wobei noch virusinduzierte Endothelschäden der Gefäße oder sekundäre Hypoxie des Gewebes als Ursache der Organblutungen in Betracht zu ziehen sind.

Der Aktivitätsverlust von Faktor II und X, der gleichzeitig mit einer Verlängerung der Thromboplastinzeit einhergeht, deutet auf ein Geschehen im Rahmen einer intravasalen Gerinnung mit Verbrauch der Vitamin K- abhängigen Faktoren und nachfolgender Hypokoagulabilität hin. Allerdings sind die Veränderungen so deutlich, daß man neben dem Verbrauch an eine Bildungsstörung der Leber während der Erkrankung denken kann (8, 30, 31). Vor allem deshalb, da die Vitamin K-abhängigen Faktoren bereits vermindert sind, bevor sich gerinnungsanalytisch die Konstellation einer Verbrauchskoagulopathie abzeichnet, z.B. eine erhebliche Faktor V Verminderung nachweisbar ist. Ebenso könnte es sich bei dem Aktivitätsverlust der Faktoren um eine Vitamin K- Resorptionsstörung im Darm handeln, da bei der Schweinepest deutlich schwere Entzündungen, nekrotische Veränderungen und Blutungen in der Schleimhaut auftreten. Daß sich in den letzten Tagen des Krankheitsverlaufs eine akute disseminierte intravasale Ge-

rinnung entwickelt, kann man daraus schließen, daß erst präfinal die Aktivität des Faktors V abfällt, der als besonders sensibler Indikator für Thrombinaktivität und damit einer Verbrauchs-koagulopathie gilt (9).

Zusammen mit den Untersuchungen und Ergebnissen von Winzler, Kimeto, Hoffmann-Fezer (17, 16, 27) kann man sagen, daß sich der Hämostasedefekt bei Schweinepest als Verbrauchs-koagulopathie denken läßt, wenn auch sicherlich andere Faktoren, die die Blutgerinnung beeinflussen, eine deutliche Rolle spielen, wie Störungen der Leber-, Knochenmark- und Darmfunktion.

Die Blutungsneigung ist ferner dadurch zu erklären, daß im Rahmen der hyperkoagulablen Phase der Verbrauchs-koagulopathie Mikrozirkulationsstörungen durch Verschließen der kleinen Gefäße durch Plättchen- und Fibrinthromben auftreten und damit eine Endothelschädigung und massive Blutungen zur Folge haben.

Die Ursache der Viruseinwirkung auf das Gerinnungssystem ist noch nicht bekannt. Denkbar wäre ein Eintritt von prokoagulatorischen Substanzen aus virusgeschädigten Zellen in die Blutbahn, z.B. Leukocyten und Thrombocyten, und eine Endothelschädigung ähnlich wie beim Endotoxinschock (9, 32).

In vitro Versuche haben gezeigt (28), daß bestimmte Virusarten die Eigenschaft besitzen, die Thrombocytenoberfläche so zu verändern, daß es zu einer Agglutination kommt, gefolgt von einer ATP- und Thrombocytenlipidfreisetzung. Diese Substanzen sind unter anderem die aktivierenden Faktoren der Blutgerinnung (10, 33).

Eine weitere Möglichkeit der Gerinnungsaktivierung ist in einem direkten Eingriff und Vermehrung des Virus in den Gefäßwandzellen zu suchen (7). Diese Schädigung bedingt eine Agglutination der Plättchen, durch deren nachfolgende Auflösung gerinnungsaktivierende Substanzen in die Blutbahn eingeschwemmt werden, was zur allgemeinen Gerinnung führen kann.

Dazu tritt möglicherweise eine einsetzende Blockade des retikuloendothelialen Systems durch Fibrinmonomere. Dessen Clearancefunktion für gerinnungsaktive Substanzen ist dadurch eingeschränkt und unterhält somit die Verbrauchskoagulopathie, da eine Abräumung der prokoagulatorischen Aktivitäten nicht ausreichend gewährleistet ist (34). Abschließend kann gesagt werden, daß eine bakteriotoxische Störung der Blutgerinnung bei Schweinepest nicht vorliegt, da eine hochdosierte Behandlung mit einem Breitbandantibiotikum zu keiner Besserung der hämatologischen Befunde führte.

Zusammenfassung

Im Verlauf dieser Untersuchungsreihe wurden neunzehn Schweine mit dem Virus der Schweinepest infiziert. Zwei der Tiere wurden zusätzlich mit Heparin, zwei mit Chloramphenicol und zwei mit Epsilon- Aminocapronsäure behandelt.

Während des gesamten Krankheitsverlaufs (5- 12 Tage) wurden umfangreiche Gerinnungsanalysen durchgeführt, sowie der klinische Verlauf und pathologisch anatomische Befunde beschrieben. Die wichtigsten der gefundenen Veränderungen sind:

1.) Extremer Abfall der Thrombocyten, der schon am 2. Tag p.i. begann und nach einer Woche bei Werten unter 10 000 / mm³ lag. Ferner war auffällig das Thrombelastogramm, wo Verlängerungen der r- und k- Zeiten zu verzeichnen waren, ebenso eine Verschmälerung der maximalen Amplitude. Bei den übrigen gerinnungsanalytischen Untersuchungen fand sich eine Verlängerung der Thromboplastinzeit und ein Aktivitätsabfall der Gerinnungsfaktoren (am deutlichsten bei Faktor II und X).

2.) Der klinische Verlauf war für die Schweinepest sehr typisch. Auch die Symptomatik war vielseitig, auffällig die ausgedehnten Blutungen der Haut und Schleimhaut.

Bei den behandelten Tieren war kein wesentlicher Unterschied im Krankheitsverlauf zu sehen, ausgenommen VS 11 und 12, die etwas weniger schwer betroffen waren.

3.) Pathologisch anatomisch war auffällig die massive hämorrhagische Diathese, die an fast allen Organen der Versuchstiere nachgewiesen werden konnte.

Die zusammen mit Herrn Winzler (17) erhobenen Befunde, wie die multiplen Störungen der Hämostase, klinische und pathologische Veränderungen, deuten daraufhin, daß sich, zumindest in der Endphase der Erkrankung eine Verbrauchskoagulopathie mit Aktivitätsänderungen sämtlicher gerinnungsaktiver Substanzen einstellt. Diese und die virusbedingte Endothelläsion führen zu den ausgedehnten Blutungen.

Die deutliche Thrombocytopenie ist am Beginn der Erkrankung wohl hauptsächlich auf eine direkte Virusschädigung oder allergische Funktionsstörung der Blutplättchen zurückzuführen. Im weiteren Verlauf stellt sich eine Verbrauchsthrombocytopenie ein, ferner eine Bildungsstörung im Knochenmark. Bei dem Aktivitätsverlust der Vitamin K- abhängigen Gerinnungsfaktoren ist neben dem Verbrauch im Rahmen einer intravasalen Gerinnung auch an eine Schädigung der Leber, sowie an eine Vitamin K- Resorptionsstörung im Darm zu denken.

Deutliche Befundänderungen bei den behandelten Versuchstieren konnten in dieser Arbeit nicht erhoben werden.

Tabelle 3

Körpertemperatur (°C) der unbehandelten Versuchstiere während der Infektion

	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	VS	Mittel	VS
	5	6	7	9	10	15	16	23	24	25	26	27	27	wert n=12	8	
Tag vor der Infektion	38,7	39,2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39,56	-
1. Tag p.i.	40,0	38,4	38,9	40,2	39,8	40,0	39,9	38,5	38,7	39,6	39,8	40,6	40,6	39,53	40,1	
2. "	39,0	39,3	40,4	40,7	40,7	39,3	39,0	39,4	39,0	39,3	39,8	40,7	40,7	39,71	41,2	
3. "	40,1	40,8	41,4	40,7	39,9	39,9	39,7	39,9	40,0	39,4	40,7	41,7	41,7	40,35	40,9	
4. "	40,8	41,0	40,5	39,9	39,4	39,6	39,6	40,2	40,6	40,6	40,3	42,0	42,0	40,37	39,9	
5. "	40,8	40,7	39,9	39,7	38,9	39,3	39,1	40,4	41,6	41,3	41,2	40,9	40,9	40,31	37,5	
6. "	42,0	41,4	39,9	39,7	40,2	40,2	40,4	40,9	40,2	40,6	40,9	40,5	40,5	40,57		
7. "	41,8	41,1	39,5	40,0	39,2	38,6	37,4	39,9	39,8	40,2	36,4	40,1	40,1	39,50		
8. "	41,2	41,8	39,9	38,2	39,0	39,2	37,5	41,4				41,3	41,3	39,94		
9. "	41,2		39,5	36,9	38,7	36,6	37,9					40,0	40,0	38,64		
10. "					38,6											

Anm.: Die Abb. 6-11 und die Tabbl. 5-15 sind auch in der Arbeit von Winzler (17) aufgeführt.

Körpertemperatur (°C) der behandelten Versuchstiere während der Infektion

	VS	VS	VS	VS	VS	VS
	11	12	13	14	20	21
Tag vor der Infektion	39,6	-	39,2	39,6	-	-
1. Tag p.i.	38,8	39,5	38,5	39,4	40,6	39,4
2. " "	40,2	39,2	40,1	39,2	39,8	39,6
3. " "	41,1	39,9	40,9	40,9	38,8	39,3
4. " "	40,6	39,9	39,7	41,2	40,7	39,2
5. " "	40,2	41,1	39,9	40,8	40,2	41,1
6. " "	40,5	40,4	39,2	40,5	37,0	40,6
7. " "	40,6	40,1	40,2	39,8		40,6
8. " "	41,1	39,9	40,1	41,5		40,5
9. " "	40,7	38,5	40,3	39,5		40,5
10. " "	39,6	38,6	39,5	35,4		40,4
11. " "	40,4	36,6	38,4			39,5

Tabelle 5

Versuchs- tier Nr.	0	1	2	3	4	5	6	Tage post infectionem	
								7	8
8	160	97	67	36	5	8			
24	310	195	--	56	--	4			
26	---	196	78	31	12	3			
23	465	221	132	49	36	14	6	1	
6	---	350	211	185	46	52	22	44	
5	---	363	349	150	193	106	68	55	24
7	166	148	83	32	50	20	11	13	21
9	160	141	81	50	56	16	12	4	1
15	---	151	34	46	28	16	7	2	2
16	---	56	25	33	39	12	4	2	21
25	---	130	72	61	21	20	9	6	21
27	---	217	95	49	17	7	3	21	21
10	220	215	148	84	66	25	14	3	21
14	147	158	82	61	50	34	21	8	21
13	172	105	105	55	32	35	21	14	3
n	6	12	12	12	12	12	12	12	10
MW	221.6	187.9	118.0	71.2	52.8	29.7	16.5	12.5	5.4
SD	111.1	88.1	84.4	45.5	44.4	25.8	16.7	17.3	10.4
									7.1

Tabelle 5 : Ergebnisse der Thrombozytenzahl (1000/mm³) für 9 Tage p.i.
(Werte unter 1000 wurden bei der MW-Rechnung als Null gezählt).

Tabelle 6

Versuchs- tier Nr.	Tage post Infectionem								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
8	420	345	370	330	525	630			
24	360	360	---	360	---	900			
26	450	330	420	495	480	570			
23	690	300	420	420	780	1050	720	6630	
6	---	330	360	435	360	390	480	720	∞
5	---	270	315	390	315	315	420	510	510
7	330	330	345	390	435	480	465	390	2880
9	450	270	285	285	330	450	510	780	∞
15	---	450	450	720	720	900	1230	990	1070
16	---	360	450	840	780	1530	∞	360	900
25	420	360	360	435	690	640	720	720	1650
27	450	450	410	480	495	480	405	---	1380
10	405	240	360	310	300	450	420	465	640
14	---	330	525	420	390	390	420	---	---
13	---	345	480	540	360	420	390	---	1800
n	6	12	12	12	12	12	11	8	8
MW	457.5	336.2	396.6	472.0	496.2	641.2	561.8	616.8	1006.2
SD	111.4	62.2	66.1	153.9	182.5	350.0	239.2	234.0	779.9
									466.4

Tabelle 6: Ergebnisse der R-Zeit (sec) für 9 Tage p.i.

Tabelle 7

Versuchs- tier Nr.	0	1	2	3	4	5	6	Tage post infectionem		
								7	8	9
8	270	270	285	330	1010	∞				
24	150	150	---	150	---	1530				
26	150	120	195	180	150	345				
23	180	120	120	150	180	470	690	∞	∞	
6	---	210	195	195	210	180	285	720	∞	
5	---	220	170	150	220	150	195	165	240	300
7	180	195	195	225	240	510	∞	∞	∞	∞
9	210	195	240	165	240	570	1200	∞	∞	∞
15	---	270	270	520	480	810	990	2290	∞	∞
16	---	240	210	270	240	900	---	2890	∞	390
25	105	120	120	105	240	225	480	1020	2880	4500
27	180	150	150	150	180	255	330	185	840	480
10	255	210	195	195	270	420	1900	∞	∞	---
14	---	180	150	240	120	270	270	---	---	∞
13	---	210	180	210	120	300	210	---	180	190

Tabelle 7: Ergebnisse der K-Zeit (sec) für 9 Tage p.i.

Tabelle 8

Versuchs- tier Nr.	Tage post infectionem									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	50	36	38	34	--	12	41	5	--	40
24	65	60	--	61	--	37	36	30	44	--
26	55	58	40	51	45	46	42	58	--	--
23	64	54	56	56	52	56	42	10	5	12
6	--	56	52	48	46	46	42	14	44	18
5	--	52	52	--	48	46	18	10	5	26
7	54	50	46	44	--	--	30	24	10	24
9	56	50	40	40	28	24	28	14	10	18
15	--	50	48	36	38	26	--	26	12	24
16	--	58	54	40	38	26	--	44	36	33
25	63	55	46	58	55	57	47	35	7	--
27	53	56	49	52	51	55	36	12	--	6
10	50	46	50	44	34	30	25	--	44	40
14	--	--	68	44	60	34	34	--	--	--
13	--	54	60	46	62	36	40	--	--	--
n	6	11	12	11	11	11	11	10	8	3
NW	56.6	52.8	51.7	46.1	46.5	39.2	34.2	25.8	22.0	25.5
SD	5.2	3.5	6.9	6.5	10.4	12.0	8.0	15.7	15.5	12.2

Tabelle 8: Ergebnisse der maximalen Tromboelastizität (mm) für 9 Tage p.i.

Tabelle 9

Versuchs- tier n.r.	Tage post infectionem									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	48	46	34	37	24	25				
24	200	88	--	58	--	17				
26	52	60	50	32	34	22				
23	58	60	50	37	37	23	20			
6	--	46	88	112	48	43	90	49	20	24
5	--	43	120	113	49	55	46	42	30	23
7	100	47	75	50	35	34	35	31	24	10
9	100	46	120	47	34	31	23	22	15	32
15	67	47	45	85	24	55	43	67	55	35
16	--	48	67	45	25	47	25	48	45	9
25	78	78	76	42	29	24	23	10	8	20
27	60	52	40	40	40	29	26	21	20	21
10	110	47	160	75	40	75	34	34	23	37
14	--	100	33	140	--	88	35	46	37	39
13	--	42	38	50	--	75	100	62	75	42
n	7	12	12	12	10	12	12	12	11	10
NW	80.4	54.6	70.0	69.6	36.1	49.4	41.9	37.6	32.0	25.5
SD	17.9	16.6	38.0	33.5	8.1	19.8	24.9	16.9	18.7	10.7

Tabelle 9: Ergebnisse der Thromboplastinzeit (s. für 9 Tage p.i.

Tabelle 10

Versuchs- tier Nr.	Tage post Infectionem									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	23.6	24.4	24.2	24.0	24.6	22.8				
24	17.5	17.2	--	31.6	--	37.6				
26	27.4	19.8	26.3	32.5	32.4	34.3				
23	18.9	20.2	23.0	32.7	28.3	29.6	32.2	32.2		
6	--	26.0	30.6	31.6	29.8	32.0	33.2	29.6	32.8	
5	--	26.4	30.8	31.6	27.6	30.2	33.2	30.4	24.6	27.2
7	24.6	23.0	22.8	24.4	26.6	--	28.2	18.2	20.2	24.4
9	23.5	23.2	23.4	24.6	24.6	--	27.2	28.0	28.8	25.0
15	23.8	24.8	22.8	23.4	26.6	26.4	24.8	20.6	21.4	20.0
16	--	20.6	22.0	25.0	26.0	29.8	32.4	21.0	20.8	21.6
25	23.2	24.1	25.0	33.3	39.0	42.3	53.8	68.5	79.5	69.7
27	17.5	24.0	28.4	34.2	32.8	35.1	33.3	45.1	46.2	43.0
10	25.4	24.6	23.2	23.2	23.4	--	24.8	23.2	22.6	22.2
14	--	21.0	25.0	24.4	26.4	25.2	25.2	25.0	27.2	24.4
13	--	22.6	23.0	27.0	--	27.0	24.0	21.4	24.0	22.4
n	7	12	12	12	11	9	12	12	11	10
MW	22.4	23.3	25.0	27.9	28.2	30.8	31.1	30.2	31.6	29.9
SD	2.8	1.9	3.0	4.1	4.1	4.9	7.8	13.4	16.7	14.5

Tabelle 10: Ergebnisse der partiellen Thromboplastinzzeit (sec) für 9 Tage p.i.

Tabelle 11

Versuchs- tier Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	---	19.4	31.8	78.6	>120	>120				
6	---	29.2	37.2	23.0	45.5	76.0	>120	>120	>120	42.2
5	---	24.2	30.2	22.8	>120	>120	>120	>120	39.2	>120
7	---	19.8	---	30.8	41.2	>120	>120	>120	>120	>120
9	---	24.6	23.4	>120	>120	>120	>120	>120	>120	>120
15	17.4	11.8	13.8	>120	>120	>120	>120	>120	>120	>120
16	---	10.4	18.6	>120	>120	>120	>120	>120	57.0	19.0
10	---	28.0	24.2	>120	>120	>120	>120	>120	>120	>120
14	---	21.4	20.0	>120	>120	>120	>120	>120	>120	>120
13	---	16.8	17.6	>120	>120	>120	>120	>120	>120	>120

Tabelle 11: Ergebnisse der Thrombin-Zeit (sec) für 9 Tage p.i.

Tabelle 12

Versuchs- tier Nr.	Tage post infectionem									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
8	110	76	65	56	44	48				
24	140	145	--	95	--	37				
26	86	112	102	83	73	70				
23	152	103	93	92	79	67	41			
6	--	--	66	72	72	51	51	120		
5	--	--	80	110	84	71	50	--	56	
7	155	120	120	120	60	76	56	52	30	
9	165	100	115	84	43	66	20	16	8	
15	76	70	42	37	48	65	61	40	41	
16	--	160	100	44	45	55	49	56	37	
25	130	122	138	90	55	41	22	17	19	
27	106	89	86	48	48	46	37	36	37	
10	140	120	110	110	65	130	71	44	52	
14	--	105	100	98	--	96	--	110	80	
13	--	110	110	105	--	110	104	145	64	
n	7	10	12	12	10	12	9	12	10	10
MM	132.0	109.9	96.6	84.1	59.9	76.5	69.1	57.0	68.1	42.4
SD	29.0	22.4	24.6	26.8	13.9	25.1	19.4	31.5	49.4	20.2

Tabelle 12, Ergebnisse der Faktor-II-Aktivität (%) für 9 Tage p.i.

Tabelle 13

Versuchs- tier Nr.	0	1	2	3	4	5	6	Tage post infectionem		
								7	8	9
8	96	120	105	94	86	110				
24	150	161	---	180	---	170				
26	88	115	110	136	180	145				
23	88	90	137	92	115	180	180	134	27	
6	---	45	130	98	140	114	110	135	48	125
5	---	---	130	116	145	125	105	125	82	62
7	92	92	100	100	76	114	100	90	68	74
9	115	120	140	120	86	135	105	78	80	71
15	80	76	70	70	54	84	84	94	86	80
16	---	130	64	72	70	72	80	100	86	92
25	132	114	112	69	61	62	64	66	68	93
27	98	43	125	98	145	136	145	127	115	80
10	105	145	115	120	80	---	92	92	90	120
14	---	66	70	78	---	84	105	105	110	120
15	---	84	96	90	---	82	100	135	135	125
n	7	11	12	12	10	11	12	12	11	10
MW	100.0	97.3	118.9	96.5	102.6	110.5	106.9	115.0	81.0	91.9
SD	13.8	40.5	47.3	16.4	31.9	30.8	27.8	24.4	30.3	27.0

Tabelle 13: Ergebnisse der Faktor-V-Aktivität (%) für 9 Tage p.i.

Tabelle 14

Versuchs- tier Nr.	Tage post Infectionem								
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
24	105	91	---	63	---	76			
26	118	99	105	55	62	63			
23	92	78	78	63	61	84	92	90	
25	132	114	112	69	61	62	64	66	
27	115	112	70	57	75	85	78	70	68
									93
									82
n	3	3	3	3	3	3	3	3	
MW	113.0	101.3	86.6	63.0	65.6	76.0	78.0	75.3	
SD	16.3	16.5	18.2	4.8	6.6	10.0	11.4	10.5	

Tabelle 14: Ergebnisse der Faktor-VIII-Aktivität (%) für 9 Tage p.i.

Tabelle 15

Versuchs- tier Nr.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
24	85	98	---	78	---	34				
26	96	132	135	98	98	74				
23	140	110	125	98	88	94	84	66		
25	115	135	135	86	65	56	41	22	20	21
27	62	112	100	57	56	63	82	67	57	48
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
MW	105.6	119.0	120.0	80.3	69.6	71.0	69.0	51.6		
SD	32.5	11.3	14.7	17.2	13.5	16.5	19.8	20.9		

Tabelle 15: Ergebnisse der Faktor-X-Aktivität (%) für 9 Tage p.i.

Literaturverzeichnis

1. Röhrer, H. (1962) : Die wichtigsten Viruskrankheiten der Haustiere. Gustav Fischer Verlag, Jena.
2. Fuchs, F. (1968) : Schweinepest. In: Röhrer, Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren 3, 15 - 250
VEB Gustav Fischer Verlag Jena.
3. David, W. (1930) : Untersuchung über Schweinepest.
u. Schwarz, M. Arch. Tierheilkunde 62, 315 - 344
4. Röhrer, H. (1960) : Atlas der path. anatom. u. histolog.
Pehl, K.-H. Diagnostik der Schweinepest.
VEB Gustav Fischer Verlag Jena.
5. Pinkewitz (1959) : (zit. nach Fuchs, 1968) In:
u. Rubay Röhrer, H., Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren. 3, 15 - 250
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
6. Potel, K. (1956) : Das hist. Verhalten der endok.
Drüsen bei experiment. Schweinepest. Arch. exp. Veterinärmed.
10, 189 - 206.
7. Gagel, Ch. (1970) : Verbrauchskoagulopathie bei der
M. Linder, klassischen Geflügelpest. Ein Beitrag zur Pathogenese von Blutungen
G. Müller- Berghaus
H.G. Lasch bei Virusinfektionen. Zbl.
Veterinärmed. 17B, 410 - 417

8. Lasch, H.G. (1967) : Diagnosis of intravascular
D.L. Heene coagulation and fibrinolysis.
(Stuttgart) Suppl. 26, 351
9. Müller- Berghaus, G. : Untersuchungen zum Auslösungs-
(1969) mech. des SS Phänomens.
Habilitationsschrift Gießen
10. McKay, D.G.(1967) : Dissem. intravascular coagu-
u. Margaretten, W. lation in virus diseases.
Arch. Intern. Med. 120, 129-152
11. Künzer, W., (1972) : Akute Enzephaloenteritis u.
F. Schindera u. Verbrauchskoagulopathie.
C. Mittermayer Klin. Wschr. 50, 76 - 85
12. Lydthin, H. (1969) : Die Implantation von Verweil-
M. Pieper, T. Kusus, kathedern in die Vena portae,
K. Schnell u. die Vena cava, den rechten Vorhof
N. Zöllner und in den Magen des Miniatur-
schweines. Z. ges. exp. Med.
149, 279 - 282
13. Bachmann, P.A.(1967): Virus Contributing to the
B.E. Sheffy and Cytopathic Effekt of Arch. ges.
G. Siegl Virusforsch. 22, 467
14. Ritchie, A.E.(1968) : Direkt Immuno-Electron Microscopy
and A.L. Frenelius and some Morphological Features
of Hog Cholera Virus.
Arch. ges. Virusforsch. 23, 292
15. Torlone, V.,(1965) : Circulat. Interferon Produktion
F. Titoli and in Pigs Infekted with Hog Cholera
L. Gialetti Virus.
Life Sciences 4, 1707

16. Kimeto, B. (1971) : Zur Pathogenese der Blutungen
bei Schweinepest. Vet. Diss. Gießen
17. Winzler, N. (1972) : Medizinische Dissertation
Gießen
18. Feissly, R. (1949) : Rw. hemat. 4 : 481
H. Lydin
19. Hartert, H. (1943) : Blutgerinnungsstudien mit der
Thrombelastographie, einem neuen
Untersuchungsverfahren.
Klin. Wschr. 26, 577
20. Langdell, R.D.(1953) : Effekt of Antihaemophilic
R.H. Wagner, Factor on One-stage Clotting
K.M. Brinkhaus Tests. J. Hab. clin. Med 41, 637
21. Quick, A.J. (1935) : The prothrombin Hemophilia and
Obstructive Jaundice.
J. biol. chem. 109, 73
22. Jürgens, J. (1952) : Über das Verhalten antithromb-
ischer Substanzen bei Erkrank-
ungen der Leber.
Dt. Arch. Klin. Med. 200:67
23. Schultze, H.E.(1953) : Die klin. Bedeutung von Prothrombin
G. Schwick und Acceleratoren der Blutge-
rinnung. Die Medizinische 1354
24. Schwick, G. (1961) : Beiträge zur Diagnostik von Ge-
rinnungsstörungen. Laboratoriums-
blätter f. med. Diagnostik 1

25. Hardisty, R.M. (1962): A One-stage Factor VIII
McPherson, J.C. (Antihaemophilic Globulin) Assay,
its use one Venous and Capillary
Plasma. Thrombos. Diathes.
Haemorrh. 7 : 215
26. McKay, D.G. (1965): Disseminated Intravascular
Coagulation (New York 1965)
27. Hoffmann, R., (1971): Mikrothromben als morpholog.
G. Hoffmann-Fezer, Ausdruck einer Verbrauchskoag-
B. Kimeto, E. Weiss ulopathie bei akuter Schweine-
pest. Zbt. Vet. Med. B 18,
710 - 718, Verlag Paul Parey,
Berlin und Hamburg
28. Cohen, J., (1966): Tromb. et Diath. haem. 16, 430
E. Kaminsky, H. Joshua,
Ch. Wibansky, A. Wohnz
29. Plenert, W., (1967): Thrombozytopenie u. Thrombozyto-
G. Rogner pathie. In: Handbuch der Kinder-
heilkunde. Hsg.: H. Opitz,
F. Schmid, Bd VI: Erkrankungen
der Stützgewebe, Erkrankungen
des Blutes und der blutbildenden
Organe. Springer Verlag Berlin
30. Lasch, H.G., (1971): Die Klinik der Verbrauchs-
K. Huth, D.L. Heene koagulopathie.
G. Müller- Berghaus, DMW Nr. 17, Jahrgang 96
M.H. Hörder, H. Janzarik
C. Mittermayer

31. Hörder, M.H., (1968): Verbrauchskoagulopathie bei
K. Huth, D.L. Heene, Leberzirrhose. 74. Tag. Ges.
B. Leinweber, H.G. Lasch Medizin (Wiesbaden)
32. Anderson, M.J.(1969): Diss. Intravasc. Coagulation
J. Barnhart 45. Schattauer
33. Roskam, J., (1961): L' hémostase spontanée étude
J. Hugues, synthétique et analytique.
T. Bounameaux J. Physiol. (Paris) 53, 175
34. Harms, D. (1971): Praktisch wichtige Syndrome
diss. intravasculärer Koagu-
lation. Med. Welt 22, Heft 51

Am Ende meiner Arbeit möchte ich danken:

Herrn Professor Dr. med. H.G. L a s c h

für die Themenstellung;

Herrn Professor Dr. med. D.L. H e e n e,

daß er mich in das Gebiet der Gerinnung

eingeführt hat und mir zugleich wichtige

Anregungen zur Methodik und zur Durch-

führung der angestellten Untersuchungen

gegeben hat;

Herrn Professor Dr. E. W e i s s vom

Veterinär-Pathologischen Institut

Gießen und seinen Mitarbeitern Herrn

Dr. R. H o f f m a n n und Frau

Dr. G. H o f f m a n n - F e z e r

für ihre Unterstützung und Mitarbeit;

dem Gerinnungslabor der Medizinischen

Klinik Gießen für ständige Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Am 2. August 1945 wurde ich als Tochter des Dipl.Chemikers Dr. Alfred Jäger und seiner Ehefrau Gisela, geb. Jasser in Heiligenwald, Kreis Ottweiler geboren.

Von 1951 an besuchte ich in Ludweiler, Kreis Völklingen, die Volksschule, danach von 1955 bis 1960 das Realgymnasium in Völklingen und anschließend die Anna - Vorwerk - Schule in Wolfenbüttel.

Nach bestandener Reifeprüfung im Februar 1965 studierte ich ein Semester an der juristischen Fakultät in Kiel.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich mein Medizinstudium an der Justus Liebig - Universität in Gießen, wo ich im Oktober 1966 die naturwissenschaftliche und im Oktober 1968 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Im Herbst 1969 heiratete ich den Medizinstudenten Hartmut Euler.

Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 21. Januar 1972 ebenfalls an der Universität in Gießen.

Seit dem 1. März 1972 bin ich an den medizinischen Universitätskliniken in Gießen als Medizinalassistentin angestellt.

